

# Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad para la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología

## Introducción

Las Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad son documentos de referencia técnica que contienen ejemplos generales y específicos de la práctica internacional recomendada para la industria en cuestión<sup>1</sup>. Cuando uno o más miembros del Grupo del Banco Mundial participan en un proyecto, estas guías sobre medio ambiente, salud y seguridad se aplican con arreglo a los requisitos de sus respectivas políticas y normas. Las presentes guías sobre medio ambiente, salud y seguridad para este sector de la industria deben usarse junto con el documento que contiene las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**, en el que se ofrece orientación a los usuarios respecto de cuestiones generales sobre la materia que pueden aplicarse potencialmente a todos los sectores industriales. Los proyectos más complejos podrían requerir el uso de múltiples guías para distintos sectores de la industria. Para una lista completa de guías sobre los distintos sectores de la industria, visitar: <http://www.ifc.org/ifcext/sustainability.nsf/Content/EnvironmentalGuidelines>

Las Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad contienen los niveles y los indicadores de desempeño que generalmente pueden lograrse en instalaciones nuevas, con la tecnología

existente y a costos razonables. En lo que respecta a la posibilidad de aplicar estas guías a instalaciones ya existentes, podría ser necesario establecer metas específicas del lugar así como un calendario adecuado para alcanzarlas.

La aplicación de las guías debe adaptarse a los peligros y riesgos establecidos para cada proyecto sobre la base de los resultados de una evaluación ambiental en la que se tengan en cuenta las variables específicas del emplazamiento, tales como las circunstancias del país receptor, la capacidad de asimilación del medio ambiente y otros factores relativos al proyecto. La decisión de aplicar recomendaciones técnicas específicas debe basarse en la opinión profesional de personas idóneas y con experiencia.

En los casos en que el país receptor tenga reglamentaciones diferentes a los niveles e indicadores presentados en las guías, los proyectos deben alcanzar los que sean más rigurosos. Cuando, en vista de las circunstancias específicas de cada proyecto, se considere necesario aplicar medidas o niveles menos exigentes que aquéllos proporcionados por estas Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad, será necesario aportar una justificación exhaustiva y detallada de las alternativas propuestas como parte de la evaluación ambiental en un sector concreto. Esta justificación debería demostrar que los niveles de desempeño escogidos garantizan la protección de la salud y el medio ambiente.

## Aplicabilidad

Las Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad para la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología

<sup>1</sup> Definida como el ejercicio de la aptitud profesional, la diligencia, la prudencia y la previsión que podrían esperarse razonablemente de profesionales idóneos y con experiencia que realizan el mismo tipo de actividades en circunstancias iguales o semejantes en el ámbito mundial. Las circunstancias que los profesionales idóneos y con experiencia pueden encontrar al evaluar el amplio espectro de técnicas de prevención y control de la contaminación a disposición de un proyecto pueden incluir, sin que la mención sea limitativa, diversos grados de degradación ambiental y de capacidad de asimilación del medio ambiente, así como diversos niveles de factibilidad financiera y técnica.

contienen información relevante para las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología. Abarcan la producción de ingredientes farmacéuticos y el procesamiento secundario, incluidas sustancias intermedias, la formulación, el mezclado y el envasado, así como las actividades relacionadas de investigación, incluidas la investigación y producción de biotecnología.

Este documento está dividido en las siguientes secciones:

- Sección 1.0: Manejo e impactos específicos de la industria
- Sección 2.0: Indicadores y seguimiento del desempeño
- Sección 3.0: Referencias y fuentes adicionales
- Anexo A: Descripción general de las actividades de la industria

## 1.0 Manejo e impactos específicos de la industria

La siguiente sección contiene una síntesis de las cuestiones relativas al medio ambiente, la salud y la seguridad asociadas con la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología, así como recomendaciones para su manejo. Por otra parte, en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** se ofrecen recomendaciones sobre la gestión de las cuestiones de este tipo que son comunes a la mayoría de los grandes establecimientos industriales durante las etapas de construcción y de desmantelamiento.

### 1.1 Medio ambiente

Las siguientes cuestiones ambientales deben tenerse en cuenta como parte de una evaluación exhaustiva y un programa de gestión que haga frente a los riesgos e impactos potenciales específicos del proyecto. Los problemas ambientales potenciales asociados con los proyectos de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología incluyen:

- Emisiones a la atmósfera
- Aguas residuales
- Residuos sólidos y peligrosos
- Materiales peligrosos
- Amenazas a la biodiversidad
- Bioética

#### Emisiones a la atmósfera

Las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología pueden emitir compuestos orgánicos volátiles, gases ácidos y partículas a partir de fuentes puntuales y emisiones fugitivas. Son también significativas las emisiones de gases de efecto invernadero.

#### *Compuestos orgánicos volátiles*

La síntesis química y la extracción son las fases de fabricación responsables de emisiones significativas de compuestos orgánicos volátiles (COV). Las emisiones de COV generadas durante la fabricación primaria de productos farmacéuticos proceden de los respiraderos de los reactores, los sistemas de filtración usados durante el proceso de separación, los vapores de disolventes procedentes de tanques de purificación y secadores (incluidas las operaciones de carga y descarga), las emisiones fugitivas de válvulas, tanques, bombas y otros equipos (por ejemplo colectores centrífugos), los disolventes y otros COV relacionados con sustancias químicas de extracción durante la extracción de productos naturales, los disolventes de prefermentación y fermentación, y las unidades de recolección y tratamiento de aguas residuales.

Las emisiones de COV procedentes de la fabricación secundaria de productos farmacéuticos pueden generarse durante el mezclado, la preparación de compuestos, la granulación y la formulación (por ejemplo el uso de etanol o alcohol isopropilo), las operaciones que impliquen el uso de disolventes (por ejemplo la granulación) o las soluciones alcohólicas (por ejemplo el recubrimiento del comprimido) y los procesos de fabricación de aerosoles.

Las medidas para prevenir y minimizar las emisiones de disolventes y COV incluyen:

- Reducir o sustituir el uso de disolventes y otros materiales con un alto contenido en COV por productos con una volatilidad inferior, y optar por capas acuosas de recubrimiento y soluciones acuosas de limpieza<sup>2</sup>

<sup>2</sup> La selección de los disolventes es un elemento clave a tener en cuenta en el desarrollo del proceso. Por ejemplo, se optará por el acetato de etilo, los alcoholes y la acetona antes que otros disolventes más tóxicos como el benceno, el cloroformo y el tricloroetileno. Un ejemplo de guía para la selección

- Implementar estrategias de prevención y control de fugas de COV para los equipos operativos, descritas en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** (Emisiones a la atmósfera y calidad del aire ambiente: fuentes fugitivas)
- Implementar estrategias de prevención y control de pérdidas de COV en cubas abiertas y procesos de mezclado descritas en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**, incluida la instalación de condensadores de proceso después de los equipos de proceso para contribuir al cambio de fase vapor a líquido y recuperar los disolventes. Entre los condensadores de proceso se encuentran los condensadores de destilación y reflujo, los condensadores antes de fuentes de vacío y los condensadores empleados en las operaciones de agotamiento y vaporización instantánea.
- Reducir las temperaturas operativas de los equipos siempre que sea posible
- Para las operaciones de secado, adoptar circuitos cerrados en una atmósfera de nitrógeno
- Utilizar equipos de circuito cerrado de líquido y recolección de gas para la limpieza de reactores y otros equipos

Los COV se recogerán en campanas locales de ventilación de escape para controlar posteriormente las emisiones puntuales y fugitivas. La extracción y los controles de las emisiones de COV, especialmente durante los procesos de fermentación, también pueden reducir los olores molestos. Algunas de las medidas recomendadas para prevenir y controlar las emisiones de COV consisten en:

- Ventilar las emisiones procedentes de las cámaras de esterilización hacia dispositivos de control, como la adsorción de carbono o catalizadores

de disolventes es el Documento de Referencia de sobre Química orgánica fina del IPPC (Sección 4.1.3). La sustitución de disolventes puede estar sujeta a estrictos requisitos normativos.

- Condensar y destilar los disolventes emitidos por los reactores o unidades de destilación. Posible instalación de condensadores criogénicos para reducir la temperatura de la corriente de gas por debajo del punto de condensación y alcanzar una mayor eficiencia de recuperación de COV<sup>3</sup>
- Instalar depuradores húmedos (o absorbedores de gas) que extraigan los COV y otros contaminantes gaseosos de la corriente de gas<sup>4</sup>, y añadir hipoclorito al depurador para reducir las emisiones de olores molestos
- Instalar dispositivos de adsorción de carbón activado o de control destructivo como la oxidación térmica/ incineración, incineradores catalíticos, antorchas oxidantes confinadas y otros métodos descritos más detalladamente en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**.

### *Material particulado*

Durante la fabricación a granel (por ejemplo fermentación) y secundaria pueden emitirse partículas de productos fabricados o en curso de fabricación. Las fuentes más habituales de partículas son la molienda, mezclado y preparación de compuestos, la formulación, la formación de comprimidos y el envasado. Las estrategias recomendadas para la gestión de material particulado incluyen:

- La recolección con unidades de filtración de aire y el reciclado del material particulado en el proceso de formulación (por ejemplo polvo de comprimido), en función de los requisitos de registro de lotes y las características del proceso

<sup>3</sup> Los condensadores criogénicos permiten alcanzar una mayor eficiencia de extracción (de hasta el 99 por ciento) que los condensadores tradicionales, pero consumen mayores cantidades de energía.

<sup>4</sup> Los depuradores pueden consistir en columnas de relleno, torres de platos o bandejas, lavadores venturi y torres de pulverización. Estas opciones son especialmente aptas para los COV altamente hidrosolubles (por ejemplo, alcoholes). Los lavadores de agua, cáusticos y ácidos pueden emplearse para reducir las emisiones de gases orgánicos e inorgánicos. Las emisiones de gas ácido se controlan mediante sistemas de lavado de agua y cáusticos (se emplean a menudo varios lavadores en serie). Los lavadores crean una corriente de aguas residuales que debe tratarse posteriormente.

- La instalación de sistemas de filtración específicos (a veces, filtración de doble fase) en los equipos de granulación. También se dispondrá de una sala de depuración para extraer las partículas del aire y reducir la velocidad de flujo.
- La instalación de filtros de aire para partículas de elevada eficacia (HEPA) en los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) para controlar las emisiones de material particulado de forma interna y externa y prevenir al mismo tiempo la contaminación cruzada bajo techo. Los conductos del aire se segregarán para impedir la contaminación cruzada del aire procedente de distintos procesos y facilitar el tratamiento de la corriente de aire.
- La recolección de partículas mediante unidades de filtración de aire, normalmente cámaras de filtros / filtros textiles
- Dependiendo del volumen de emisiones y del tamaño predominante del material particulado, se estudiarán métodos de control adicionales para las emisiones de material particulado, como el lavado húmedo y los precipitadores electrostáticos húmedos, especialmente después de los tratamientos de combustión / oxidación térmica.

### *Emisiones de fuentes de combustión*

Las emisiones de gases de escape producidas por la combustión de gas o diésel en turbinas, calderas, compresores, bombas y otros motores dedicados a la generación de electricidad y calor constituyen una fuente significativa de emisiones a la atmósfera procedentes de las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología. En las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** se ofrecen recomendaciones sobre la gestión de pequeñas emisiones de fuentes de combustión con una capacidad de hasta 50 megavatios térmicos (MWth), incluidas normas de emisión a la atmósfera de emisiones de escape.

### *Olores*

La principal fuente de emisiones de olor se asocia normalmente con las actividades de fermentación. Las estrategias recomendadas para el manejo de olores incluyen:

- Planificar el emplazamiento de las nuevas instalaciones teniendo en cuenta las distancias con respecto de los vecinos y la propagación de olores
- Llevar a cabo la combustión posterior de los gases de ventilación
- Fijar la altura de las chimeneas de escape de modo que se ajusten a las prácticas descritas en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**
- Usar lavadores húmedos para eliminar los olores con una elevada afinidad al agua
- Condensar los vapores en combinación con lavadores.

### **Aguas residuales**

#### *Aguas residuales de procesos industriales*

Las corrientes de aguas residuales en la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología dependen del proceso específico empleado y pueden consistir en: corrientes de reacción química; agua de lavado de producto; corrientes ácidas y cáusticas usadas; vapor condensado procedente de la esterilización y los decapantes; purgas de los lavadores de control de contaminación del aire; agua de lavado de equipos e instalaciones; y aguas residuales de la limpieza in situ.

Los principales contaminantes convencionales en estas corrientes de aguas residuales procedentes de la fabricación primaria (por ejemplo la fermentación, síntesis química, cristalización, purificación y extracción biológica / natural) son parámetros tales como la demanda bioquímica de oxígeno (DBO), la demanda química de oxígeno (DQO), sólidos en suspensión totales (SST), amoníaco, toxicidad,

biodegradabilidad y pH. Otros compuestos químicos pueden estar igualmente presentes, incluyendo entre otros disolventes (por ejemplo, metanol, etanol, acetona, isopropanol y metiletilcetona), ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido fórmico), haluros orgánicos, ácidos inorgánicos, amoníaco, cianuro, tolueno e ingredientes farmacéuticos activos (IFA).

Las medidas recomendadas para reducir las fuentes incluyen:

- Sustituir los materiales, adoptando especialmente materiales acuosos biodegradables para los materiales disolventes orgánicos (por ejemplo aquéllos que se emplean en el recubrimiento de comprimidos)
- Utilizar procesos de condensación y separación para recuperar los disolventes usados y el amoníaco acuoso, incluyendo:
  - Compuestos de bajo punto de ebullición procedentes de la corriente de aguas residuales mediante la destilación fraccionada
  - Los compuestos volátiles procedentes de la corriente de aguas residuales mediante el agotamiento y la condensación del gas inerte
  - La extracción de disolventes de los compuestos orgánicos (por ejemplo compuestos halogenados altos o refractarios y elevadas cargas de DQO)
- Combinar las corrientes residuales de disolventes para optimizar el tratamiento.

### *Tratamiento de aguas residuales de procesos*

Las técnicas empleadas para tratar las aguas residuales de proceso en este sector incluyen la clasificación por origen y el pretratamiento de corrientes de aguas residuales concentradas, especialmente las asociadas con ingredientes activos. Las fases en el tratamiento de aguas residuales suelen incluir: filtros de grasas, equipos colectores de flotación, flotación por presurización-despresurización o separadores de agua / aceite

para separar los aceites de los sólidos flotantes; filtración por separación de sólidos filtrables; equalización de flujo y carga; sedimentación para la reducción de sólidos en suspensión utilizando clarificadores; tratamiento biológico, normalmente aeróbico, para reducir las sustancias orgánicas solubles (DOB); eliminación de nutrientes biológicos para la reducción de nitrógeno y fósforo; cloración de los efluentes siempre que se requiera la desinfección; drenaje y eliminación de residuos en vertederos designados para residuos peligrosos. Es posible que se requieran controles de ingeniería adicionales para i) aislar y tratar los compuestos orgánicos volátiles extraídos en las operaciones de diversas unidades en el sistema de tratamiento de agua residuales; ii) la eliminación avanzada de metales empleando filtros de membrana y otras técnicas de tratamiento físico/químico, iii) la eliminación de compuestos orgánicos recalcitrantes e ingredientes activos empleando carbón activo u oxidación química avanzada; iv) la eliminación de color residual mediante la adsorción u oxidación química, v) reducir la toxicidad en los efluentes empleando la tecnología adecuada (por ejemplo, ósmosis inversa, intercambio iónico, carbón activo, etc.), vi) reducir TDS en los efluentes empleando la ósmosis inversa o la evaporación y vii) aislar y neutralizar los olores molestos.

Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** describen el manejo de las aguas residuales industriales y suministran ejemplos de posibles tratamientos. Empleando estas tecnologías y las buenas prácticas para el manejo de aguas residuales, las instalaciones deberían cumplir los valores de referencia para la descarga de aguas residuales que se señalan en el cuadro correspondiente de la Sección 2 del documento para este sector de la industria.

### *Consumo de agua y otras corrientes de aguas residuales*

Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** aportan recomendaciones para el manejo de las

aguas residuales no contaminadas procedentes de las operaciones de servicios, aguas pluviales no contaminadas y aguas residuales sanitarias. Las corrientes contaminadas se canalizarán hacia el sistema de tratamiento de aguas residuales de proceso industrial. Las recomendaciones para reducir el consumo de agua, especialmente en aquellos sitios en que pueda ser un recurso natural escaso, se analizan en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**.

## Residuos sólidos y peligrosos

### *Residuos peligrosos*

Los procesos de fabricación a granel en la industria farmacéutica suelen caracterizarse por un reducido coeficiente de productos acabados y materias primas, lo que genera un volumen significativo de desechos residuales, especialmente durante la fermentación y extracción de producto natural. El procesamiento de síntesis química genera residuos que contienen disolventes usados, reactivos, ácidos usados, bases, licores acuosos o disolventes, sedimentos de destilación, cianuros y metales residuales en estado líquido o en forma de lodos, así como panes de filtración que pueden contener sales inorgánicas, subproductos orgánicos y complejos metálicos. Los procesos de fermentación pueden generar sólidos usados, sustancias intermedias, productos residuales y panes de filtración que contengan micelios, elementos filtrantes y pequeñas cantidades de nutrientes. Otras fuentes de residuos peligrosos o potencialmente peligrosos son los residuos de materias primas empleadas en el envasado, los filtros de aire usados, los productos fuera de especificación o caducados, los residuos de laboratorio, los lodos generados durante el proceso de tratamiento de las aguas residuales y las partículas recolectadas por los sistemas de control de la contaminación del aire.

Las medidas recomendadas para prevenir y controlar la contaminación incluyen:

- Reducir el volumen de residuos mediante la sustitución de materiales (por ejemplo el uso de disolventes acuosos, etc.)
- Introducir modificaciones en el proceso (por ejemplo operaciones continuas en lugar de por lotes para reducir los vertidos y otras pérdidas de material)
- Reciclar y reutilizar los disolventes usados mediante la destilación, evaporación, decantación, centrifugación y filtración
- Investigar otras posibles opciones de recuperación, incluida la recuperación de sales inorgánicas a partir de licores químicos durante las operaciones de síntesis orgánica, materiales con un alto contenido en materia orgánica procedentes de la extracción biológica y los panes de filtración originados durante la fermentación<sup>5</sup>
- Inactivar los residuos potencialmente patógenos procedentes de la fabricación de biotecnología mediante la esterilización o el tratamiento químico antes de su eliminación final

Los residuos industriales peligrosos y no peligrosos se almacenarán, transportarán y manejarán tal y como describen las secciones pertinentes en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**.

## Gestión de materiales peligrosos

Las plantas dedicadas a la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología deben evaluar los riesgos asociados con el uso y la manipulación de materiales peligrosos e implementar prácticas que prevengan y minimicen dichos riesgos. Como indican las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**, la aplicación de estas prácticas de gestión se documentará por escrito en un Plan de Gestión de Materiales Peligrosos. La finalidad de este plan es

<sup>5</sup> Los residuos sólidos generados durante la fermentación (por ejemplo micelios) pueden añadirse en alimentos para animales como suplemento nutricional o como acondicionadores del suelo y fertilizantes.

establecer e implementar un conjunto de acciones preventivas sistemáticas frente a los vertidos accidentales de sustancias que puedan provocar graves daños a los trabajadores y al público en general durante la exposición a corto plazo y mitigar la gravedad de los vertidos que lleguen a producirse.

A la hora de establecer un plan de gestión de materiales peligrosos<sup>6</sup>, las instalaciones deberían:

- Llevar a cabo una evaluación de riesgos que tenga en cuenta los accidentes ocurridos en los últimos cinco años, el peor caso posible y el análisis de vertido alternativo
- Identificar e implementar procedimientos de gestión que incluyan la seguridad en los procesos, la formación, la gestión del cambio, la investigación de incidentes, la participación de los empleados, la formación y supervisión de los contratistas
- Implementar medidas de prevención que incluyan un análisis de los riesgos de proceso, procedimientos operativos, integridad mecánica, revisión previa a la puesta en marcha, permisos de trabajo y auditorías de cumplimiento
- Elaborar e implementar un Programa de Respuesta de Emergencia que incluya procedimientos de respuesta de emergencia, equipos de emergencia, formación, revisión y actualizaciones.

## **Amenazas a la biodiversidad**

### *Bioprospección*

El proceso de recolección de recursos genéticos (bioprospección), que puede formar parte de ciertos proyectos farmacéuticos o de biotecnología, puede incluir el acceso a distintas clases de hábitats. Además de los posibles impactos negativos en la biodiversidad de estos hábitats, que también pueden depender de la naturaleza física de las actividades de

<sup>6</sup> Ver el Manual sobre Manejo de Residuos Peligrosos (Hazardous Waste Management Manual) de la IFC.

recolección y del tipo de material genético implicado, la bioprospección también puede plantear problemas relacionados con los derechos de las comunidades locales, que deberán consentir el uso o compartir los beneficios de la comercialización de su patrimonio cultural o de los recursos genéticos extraídos.

Las prácticas recomendadas para gestionar estas situaciones incluyen:

- Evitar o minimizar los daños a la biodiversidad en cumplimiento con los requisitos legales aplicables
- Elaborar y aplicar procedimientos de bioprospección que se ajusten a las normas y guías reconocidas internacionalmente, incluyendo aspectos como<sup>7,8</sup>:
  - La coordinación con representantes del centro de control nacional<sup>9</sup> antes de emprender las actividades de bioprospección para identificar los requisitos nacionales y locales
  - La obtención del Consentimiento Fundamentado Previo (CFP) del Estado firmante de la Convención sobre diversidad biológica (CBD) en lo referente a los materiales estudiados para uso genético de acuerdo con el principio básico de la CBD
  - La elaboración e implementación de acuerdos contractuales para la distribución de beneficios derivados del desarrollo y la comercialización de recursos genéticos

<sup>7</sup> Algunos ejemplos de guías reconocidas internacionalmente son las Directrices de Bonn sobre Acceso a los Recursos Genéticos y Participación Justa y Equitativa en los Beneficios Provenientes de su Utilización, publicadas por el Secretariado de la Convención sobre Diversidad Biológica (CBD, 2002), y las Directrices de Akwé: Kon aplicables a la realización de evaluaciones culturales, ambientales y sociales (también publicadas por el Secretariado de la CBD, 2004).

<sup>8</sup> Ejemplos de procedimientos elaborados por el sector privado incluyen las Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting, publicadas por la Biotechnology Industry Organization (BIO), Washington DC. (2006).

<sup>9</sup> De acuerdo con la Convención sobre diversidad biológica.

## Bioseguridad

En los proyectos o instalaciones dedicadas a la investigación, fabricación o comercialización de organismos vivos modificados, los riesgos asociados con su producción, el manejo, almacenamiento, transporte y uso pueden incluir amenazas a la diversidad biológica a causa del vertido controlado e incontrolado de organismos en el medio ambiente.

Las prácticas recomendadas para la gestión de la bioseguridad incluyen:

- Elaborar una aproximación basada en los riesgos para la identificación de puntos de control clave en el ciclo de procesos, incluyendo el manejo dentro de la planta, el transporte fuera del emplazamiento y el uso de organismos modificados<sup>10</sup>. La evaluación abarcará los procesos empleados y los posibles vertidos (incluidos los organismos vivos modificados descritos en el Anexo III del Protocolo de Cartagena sobre bioseguridad para la Convención sobre diversidad biológica) en la conservación y uso sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana<sup>11</sup>.
- Implementar medidas de seguridad en la planta y el transporte, incluida la formación especializada del personal, la contención primaria (por ejemplo barreras de contención) y secundaria (por ejemplo tapones de aire, presión diferencial, los filtros de aire de escape y el tratamiento de materiales y residuos contaminados)<sup>12</sup>, y

<sup>10</sup> Ejemplos de metodologías de evaluación de riesgos incluyen el Anexo III del Protocolo de Cartagena sobre bioseguridad para la Convención sobre diversidad biológica; las Directrices técnicas internacionales del PNUMA sobre seguridad de la biotecnología; y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Servicio de Inspección de Sanidad Animal y Vegetal (APHIS) y la página web relacionada con el Protocolo Internacional de Bioseguridad, disponible en [http://www.aphis.usda.gov/brs/international\\_biosafety.html](http://www.aphis.usda.gov/brs/international_biosafety.html) así como la página web sobre Biotechnology Regulatory Services, disponible en: <http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/about.shtml> and <http://www.aphis.usda.gov/brs/biosafety.html>

<sup>11</sup> La evaluación de riesgos tendrá en cuenta la naturaleza de los vertidos controlados o potencialmente accidentales de un organismo.

<sup>12</sup> Las organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), y los institutos nacionales, como los Centers for Disease Control

procedimientos de descontaminación de equipos y personal

- Elaborar e implementar Planes de Seguridad en el Transporte específicos para cada tipo de organismo manejado que respeten los objetivos de las convenciones y tratados internacionales aplicables<sup>13,14</sup>
- Implementar medidas de gestión de riesgos para los vertidos controlados aplicables a organismos específicos incluyendo, cuando sea necesario, la formación de los empleados implicados, la supervisión de la actividad, el control del acceso al emplazamiento y la aplicación de métodos de aislamiento<sup>15</sup>.

## Bioética

Las cuestiones éticas a las que se enfrenta la industria de productos farmacéuticos o la biotecnología pueden ser complejas y dependen considerablemente de la actividad de la empresa. Estas cuestiones incluyen el desarrollo de alimentos genéticamente modificados, los experimentos de terapia genética e investigación de células madre, los ensayos con participantes humanos o con animales, el manejo de información genética, la venta de muestras genéticas y biológicas y la creación de animales transgénicos, entre otras<sup>16</sup>.

Las aproximaciones recomendadas para la gestión de cuestiones de bioética incluyen:

- Mecanismos éticos bien establecidos incluido el compromiso de gestión; personal dedicado a la ética

and Prevention (CDC) y los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos, proporcionan clasificaciones y descripciones sobre niveles de contención de bioseguridad.

<sup>13</sup> El Protocolo de Cartagena sobre bioseguridad para la Convención de la ONU sobre diversidad biológica.

<sup>14</sup> Ejemplos de buenas prácticas de bioseguridad se encuentran en las Recomendaciones relativas al transporte de mercancías peligrosas (Libro Naranja) de la ONU.

<sup>15</sup> Para ejemplos de prácticas de manejo aplicables a los vertidos controlados de plantas, animales y microorganismos, ver el Anexo 5 de las Directrices técnicas internacionales del PNUMA sobre seguridad de la biotecnología.

<sup>16</sup> Mackie et al. (2006).

dentro de la empresa; el acceso y uso de expertos externos (por ejemplo consultores y juntas consultivas); mecanismos de formación y rendición de cuentas internos; programas de comunicaciones para involucrar a suministradores y agentes interesados externos; y mecanismos de evaluación y generación de informes<sup>17</sup>

- El cumplimiento de los principios éticos internacionalmente aceptados sobre investigación genética, ensayos clínicos que impliquen la participación de personas y cualquier otra actividad relacionada con cuestiones cruciales de bioética<sup>18</sup>;
- El uso de animales con fines experimentales y científicos se realizará de acuerdo con las buenas prácticas del sector, lo que incluye la reducción del número de animales empleados en cada estudio al mínimo imprescindible para obtener resultados válidos y refinar el uso de animales de investigación para emplear procedimientos menos dolorosos y mínimamente invasivos siempre que sea posible<sup>19,20</sup>. Las instalaciones dedicadas a la cría, explotación y cuidado de animales en la empresa o en sus suministradores se diseñarán y operarán de acuerdo con las metodologías internacionalmente certificables<sup>21</sup>.

<sup>17</sup> Ibid.

<sup>18</sup> Entre los ejemplos disponibles están la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos y, especialmente, las publicaciones de agencias especializadas como el Comité Internacional de Bioética (IBC, <http://portal.unesco.org/es>); la National Bioethics Advisory Commission (Comisión Consultiva Nacional de Bioética) de Estados Unidos (<http://www.bioethics.gov>); y la Biotechnology Industry Organization Statement of Ethical Principles (Declaración de principios éticos de la organización industrial de biotecnología) (<http://www.bio.org>).

<sup>19</sup> Un ejemplo de este enfoque es el "concepto de las tres R" del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, que incluye "reducción, refinamiento y reemplazo" (National Agricultural Library (<http://awic.nal.usda.gov>). Debe señalarse que, debido a la actual falta de viabilidad tecnológica, el "reemplazo" (es decir, la sustitución de los experimentos con animales por experimentos sin animales, como por ejemplo modelos matemáticos, simuladores por ordenador y sistemas biológicos in vitro) a menudo se considera un objetivo a largo plazo.

<sup>20</sup> Ver también la Directiva 86/609/CE de la Unión Europea sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, así como la Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (Institute for Laboratory Animal Research, 1996).

<sup>21</sup> Los métodos de manejo de los animales deben ser certificables de acuerdo con los requisitos de los organismos acreditativos internacionales como, por

## 1.2 Higiene y seguridad en el trabajo

Los peligros relacionados con la higiene y la salud laboral en planta deberían identificarse en base a los análisis de seguridad laboral y evaluaciones exhaustivas de peligros y riesgos que empleen metodologías tales como el estudio de identificación de peligros [HAZID], estudio de peligros y operabilidad [HAZOP] o análisis cuantitativo de riesgos [QRA].

En general, la planificación de la gestión de higiene y seguridad incluirá la adopción de una aproximación sistemática y estructurada para la prevención y el control de los peligros físicos, químicos, biológicos y radiológicos para la higiene y la seguridad descrita en las **Guías Generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**.

Las cuestiones relacionadas con la higiene y la seguridad en el trabajo que puedan darse durante la construcción y el desmantelamiento de las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología son similares a las de otras instalaciones industriales, y su gestión se describe en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**. Los riesgos más significativos para la higiene y la seguridad en el trabajo se producen durante la fase operativa de las plantas de fabricación de productos farmacéuticos y de biotecnología e incluyen principalmente:

- Riesgos asociados con el calor
- Riesgos de origen químico, incluyendo incendios y explosiones
- Riesgos asociados con patógenos y riesgos biológicos
- Riesgos radiológicos
- Ruido
- Seguridad en los procesos

ejemplo, la Asociación Internacional para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (<http://www.aalac.org/spanish/index.sp.cfm>).

## Calor

El uso de un gran volumen de vapor presurizado y agua caliente se asocia normalmente con las operaciones de fermentación y preparación de compuestos, que plantean riesgos de quemaduras a causa de la exposición al vapor o del contacto directo con superficies calientes, así como con agotamiento debido al calor. Las prácticas recomendadas para gestionar estas situaciones incluyen:

- Aislar, marcar e inspeccionar de forma periódica los conductos de vapor y fluidos térmicos
- Dirigir las salidas de vapor y válvulas de presión lejos de las zonas a las que los trabajadores tengan acceso
- Supervisar las zonas de alta temperatura de las prensas para impedir que la afectación de partes del cuerpo

Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** (Higiene y seguridad en el trabajo) describen las prácticas de gestión recomendadas para evitar el agotamiento debido al calor.

## Sustancias químicas

El riesgo de exposición en el trabajo a las sustancias químicas empleadas en las actividades de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología es potencialmente complejo. Entre las sustancias químicas y vías de exposición más habituales está la inhalación de compuestos orgánicos volátiles (COV) generados durante las actividades de recuperación, aislamiento y extracción; el manejo de panes húmedos durante las operaciones de secado; durante las operaciones de granulación húmeda, preparación de compuestos y recubrimiento; de los equipos de filtración sin confinar; y de las emisiones fugitivas procedentes de las fugas en bombas, válvulas y centros colectores (por ejemplo durante las fases de extracción y purificación). Las fuentes adicionales de exposición por inhalación incluyen las operaciones de síntesis química y extracción y las actividades de esterilización (por ejemplo

germicidas como el formaldehído y el glutaraldehído, y gases de esterilización como el óxido de etileno), así como la exposición a hormonas sintéticas y otros alteradores endocrinos. Durante la fabricación secundaria de productos farmacéuticos, los trabajadores pueden estar expuestos a polvos aéreos generados en las operaciones de dosificación, secado, molienda y mezclado.

La potencial exposición por inhalación a las emisiones de sustancias químicas durante las operaciones de rutina en la planta se manejará de acuerdo con los resultados de un análisis de seguridad en el trabajo y un estudio sobre higiene industrial, así como con las guías sobre higiene y seguridad en el trabajo descritas en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**. Las medidas de protección incluyen la formación de los trabajadores, sistemas de permisos de trabajo, uso de equipos de protección personal (EPP) y sistemas de detección de gas tóxico con alarmas. Otras medidas recomendadas incluyen:

- La partición de las zonas de trabajo con ventilación por dilución y / o presión diferencial del aire
- Durante la manipulación de materiales tóxicos, se instalarán campanas de ventilación laminar o dispositivos aislantes
- Las áreas de fabricación se equiparán con sistemas adecuados de ventilación de calor y aire acondicionado (HVAC)<sup>22</sup> diseñados según los protocolos vigentes de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), incluido el uso de filtros de aire para partículas de elevada eficacia (HEPA) en los sistemas de ventilación, especialmente en las áreas de fabricación de productos estériles
- La carga por gravedad de los contenedores confinados y sistemas de vacío, presión y bombeo durante las

<sup>22</sup> Los sistemas de HVAC se diseñarán para satisfacer las necesidades de protección del producto, higiene y seguridad en el trabajo y protección ambiental. Los sistemas de aire acondicionado se diseñarán para incluir la filtración del aire.

operaciones de carga y descarga para minimizar las emisiones fugitivas

- Instalar sistemas de ventilación local de escape (LEV) con aletas en los orificios de entrada capaces de captar los polvos y vapores fugitivos liberados en los puntos de transferencia abiertos
- Realizar la transferencia de líquidos, separación de líquidos, filtración de sólidos y líquidos, granulación, secado, molienda, mezclado y compresión en áreas de trabajo dotadas de buena dilución y LEV
- Aislar granuladores, secadores, molinos y mezcladores y ventilar hacia dispositivos de control de aire
- Usar sistemas de contención de polvo y disolventes en las prensas de comprimidos, equipos de recubrimiento de comprimido y máquinas de relleno de cápsulas. Los equipos de recubrimiento de comprimidos se ventilarán hacia dispositivos de control de emisiones de COV
- Siempre que sea posible, seleccionar en todos los procesos los agentes menos peligrosos (por ejemplo alcoholes y compuestos de amoníaco en los procesos de esterilización)
- Ubicar los tanques de esterilización en zonas separadas con sistemas remotos de instrumentos y control, aire no recirculado y LEV para extraer las emisiones de gas tóxico. Las cámaras de esterilización de gas se evacuarán en vacío y se purgarán con aire para minimizar las emisiones fugitivas antes de retirar los productos esterilizados
- Emplear equipos de aspiración con filtros HEPA y el fregado húmedo en lugar del barrido en seco y el soplado de sólidos con aire comprimido.

### *Incendios y explosiones*

Pueden darse riesgos de incendios y explosiones durante la extracción de disolventes. Las reacciones de síntesis orgánica también pueden plantear riesgos mayores de seguridad en el proceso a causa de los materiales altamente peligrosos,

incendios, explosiones o reacciones químicas no controladas que deben regularse mediante la ingeniería y los controles de seguridad de procesos.

Las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos secundarios (por ejemplo la granulación, mezclado, preparación de compuestos y secado) también emplean líquidos inflamables que pueden crear atmósferas inflamables o explosivas. Además, ciertos polvos farmacéuticos son altamente explosivos. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen prácticas recomendadas para el manejo de estos riesgos.

### **Riesgos asociados con patógenos y riesgos biológicos**

La exposición a agentes patógenos pueden producirse durante el aislamiento y el crecimiento de microorganismos en laboratorios y durante los procesos de fermentación. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen prácticas recomendadas para el manejo de estos riesgos.

### **Riesgos radiológicos**

Las operaciones de investigación y desarrollo pueden implicar el uso de materiales radiológicos que deberán gestionarse para prevenir y controlar la exposición de los trabajadores de acuerdo con los requisitos de licencia. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen recomendaciones adicionales para manejar los riesgos radiológicos.

### **Ruido**

En ciertas áreas dedicadas a la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología pueden alcanzarse elevados niveles de ruido (por ejemplo instalaciones de síntesis química). Los altos niveles de ruido pueden originarse en los equipos de fabricación y servicios auxiliares (por ejemplo aire comprimido,

fuentes de vacío y sistemas de ventilación). Los riesgos específicos de la industria están relacionados con el clásico diseño confinado de los módulos de trabajo en las plantas de productos farmacéuticos y biotecnología, donde el personal opera a menudo cerca de los equipos durante las operaciones de fabricación y envasado. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** describen las prácticas de manejo recomendadas para prevenir y controlar la exposición al ruido en el trabajo.

### Seguridad en los procesos

Los programas de seguridad en los procesos deberán implementarse debido a las características específicas del sector, entre ellas las complejas reacciones químicas, el uso de sustancias peligrosas (por ejemplo, compuestos tóxicos, reactivos, inflamables o explosivos) y reacciones de síntesis orgánica de pasos múltiples. La gestión de la seguridad en los procesos incluye las siguientes acciones:

- Pruebas de riesgos físicos para materiales y reacciones
- Estudios de análisis de riesgos para revisar las prácticas químicas y de ingeniería del proceso, incluyendo termodinámica y cinética
- Examen del mantenimiento preventivo y la integridad mecánica de los sistemas y servicios de proceso
- Formación de trabajadores
- Elaboración de instrucciones operativas y procedimientos de respuesta a emergencias

### 1.3 Higiene y seguridad en la comunidad

Los riesgos más significativos para la higiene y la salud de la comunidad en lo que atañe a las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología se producen durante la fase de operación e incluyen accidentes de gran magnitud ocasionados por incendios y explosiones o vertidos

accidentales de materias primas o productos acabados durante su transporte fuera de la planta de procesamiento. Las recomendaciones para el manejo de estas cuestiones se incluyen en la sección sobre Riesgos mayores y en las siguientes secciones de las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**: Seguridad del tráfico, Transporte de Sustancias Peligrosas y Preparación y respuesta ante emergencias.

#### *Riesgos mayores*

Los impactos más significativos en términos de seguridad se asocian con la manipulación y el almacenamiento de sustancias sólidas, líquidas y gaseosas descritos anteriormente. Estos impactos pueden incluir exposiciones significativas para los trabajadores y la posibilidad de que éstas se produzcan en las comunidades vecinas, dependiendo de las cantidades y tipos de sustancias químicas vertidas accidentalmente y de la existencia de condiciones favorables a eventos reactivos o catastróficos, como incendios y explosiones.

Se prevendrán los riesgos mayores mediante la implementación de un Programa de gestión de la seguridad en los procesos que incluya unos elementos mínimos mencionados en la sección correspondiente de las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**, incluyendo:

- Un análisis de riesgos en toda la planta, incluyendo un análisis detallado de las consecuencias de eventos con una probabilidad superior a los  $10^{-6}$ /año (por ejemplo HAZOP, HAZID o QRA)
- La formación de empleados sobre riesgos operativos
- Procedimientos para la gestión del cambio en operaciones, análisis de riesgos de proceso, mantenimiento de la integridad mecánica, revisión previa a la puesta en marcha, permisos para trabajos de riesgo y otros aspectos esenciales de la seguridad en los procesos incluidos en las

### **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**

- Un sistema de gestión de la seguridad en el transporte tal y como describen las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** cuando el proyecto incluya un componente de transporte de materias primas o materiales procesados
- Procedimientos para la manipulación y el almacenamiento de materiales peligrosos
- La planificación de las emergencias incluirá al menos la elaboración e implementación de un Plan de Gestión de Emergencias preparado con la participación de las autoridades locales y de las comunidades potencialmente afectadas.

## **2.0 Indicadores y seguimiento del desempeño**

### **2.1 Medio ambiente**

#### **Guías sobre emisiones y efluentes**

En los Cuadros 1 y 2 se presentan las guías sobre emisiones y efluentes para este sector. Las cantidades correspondientes a las emisiones y efluentes de los procesos industriales en este sector son indicativas de las prácticas internacionales recomendadas para la industria, reflejadas en las normas correspondientes de los países que cuentan con marcos normativos reconocidos. Dichas cantidades pueden alcanzarse en condiciones normales de funcionamiento de instalaciones adecuadamente diseñadas y utilizadas mediante la aplicación de las técnicas de prevención y control de la contaminación que se han analizado en las secciones anteriores de este documento.

Las guías sobre emisiones son aplicables a las emisiones procedentes de la combustión. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen orientaciones

sobre las emisiones asociadas con actividades de generación de energía eléctrica y vapor generadas por una fuente de combustión con capacidad igual o inferior a 50 megavatios térmicos, mientras que las **Guías sobre medio ambiente, salud y seguridad para centrales térmicas** contienen disposiciones sobre las emisiones generadas por una fuente de energía más grande. En las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** se proporciona orientación sobre cuestiones ambientales teniendo en cuenta la carga total de emisiones.

Las guías sobre efluentes se aplican a los vertidos directos de efluentes tratados a aguas superficiales de uso general. Podrán establecerse niveles específicos del emplazamiento para las descargas en base a la disponibilidad y las condiciones de uso de los sistemas públicos de recolección y tratamiento de aguas residuales o, en caso de descargarse directamente en aguas superficiales, en la clasificación sobre el uso de las aguas receptoras descrita en las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad**. Estos niveles se alcanzarán en un 95 por ciento de los casos sin dilución mientras la planta o unidad esté operativa, calculándose como una proporción de las horas anuales de operación. El incumplimiento de estos niveles debido a las condiciones de determinados proyectos locales se debe justificar en la evaluación ambiental correspondiente.

**Cuadro 1. Niveles de emisiones a la atmósfera para la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología**

Contaminante	Unidades	Valor indicativo
<b>Ingrediente activo (cada uno)</b>	mg/Nm <sup>3</sup>	0,15
<b>Material particulado</b>	mg/Nm <sup>3</sup>	20
<b>Total de carbono orgánico</b>	mg/Nm <sup>3</sup>	50
<b>Contaminantes peligrosos del aire</b>	kg/year	900-1.800 <sup>(3)</sup>
<b>Total Clase A<sup>(1)</sup></b>	mg/Nm <sup>3</sup>	20 <sup>(4)</sup>
<b>Total Clase B<sup>(2)</sup></b>	mg/Nm <sup>3</sup>	80 <sup>(5)</sup>
<b>Benceno, cloruro de vinilo, dicloroetano (cada uno)</b>	mg/Nm <sup>3</sup>	1
<b>COV</b>	mg/Nm <sup>3</sup>	20-150 <sup>(6)</sup> 50 <sup>(7)</sup>
<b>Bromuros (como HBr)</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	3
<b>Cloruros (como HCl)</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	30
<b>Amoniaco</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	30
<b>Arsénico</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	0,05
<b>Óxido de etileno</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	0,5
<b>Sustancia mutágena</b>	mg/Sm <sup>3</sup>	0,05
<b>Notas:</b>		
1. Los compuestos de Clase A son aquellos que pueden provocar daños significativos para la salud humana y el medio ambiente. Incluyen las sustancias enumeradas en el Protocolo de Montreal, así como otras sustancias identificadas en la Directiva de la UE 1999/13/CE relativa a la limitación de las emisiones de compuestos orgánicos volátiles asociadas al uso de disolventes orgánicos en determinadas actividades e instalaciones. Ejemplos de compuestos de Clase A son: acetaldehído, ácido acrílico, cloruro de benzilo, tetracloruro de carbono, clorofluorocarbonos, acrilato etílico, halones, anhídrido maleico, 1,1,1 metilcloroformo, triclorometano, tricloroetileno y triclorotolueno.		
2. Los compuestos de Clase B son compuestos orgánicos con un impacto ambiental inferior que los compuestos de Clase A como, por ejemplo, el tolueno, la acetona y el propileno.		
3. Límite de masa anual basado en el proceso. 900: Emisiones efectivas de HAP a partir de la suma de todos los respiradores de proceso en un proceso dado; 1.800: Emisiones efectivas de HAP a partir de la suma de todos los respiradores de proceso en los procesos.		
4. Aplicable siempre que el total de compuestos de Clase A exceda los 100 g/hr.		
5. Aplicable siempre que el total de compuestos de Clase B, expresados como tolueno, excedan el valor inferior de 5 t/año o 2 kg/hora.		
6. Directiva de la UE 1999/13/CE. Instalaciones que registren un consumo de disolventes de > 50 toneladas/año. Valor superior (150) aplicado a los gases residuales generados por cualquier técnica que permita la reutilización del disolvente recuperado. Valores para las emisiones fugitivas (sin incluir los disolventes vendidos como parte de productos y preparaciones en contenedores sellados): 5 por ciento de insumo de disolventes para las nuevas instalaciones y 15 por ciento para las instalaciones existentes. Valores límite totales para las emisiones de disolventes: 5 por ciento de insumo de disolventes para las nuevas instalaciones y 15 por ciento para las instalaciones existentes.		
7. Gases residuales procedentes de las plantas de oxidación. Como valor medio en 15 minutos de fuentes contenidas.		

## Seguimiento ambiental

Se llevarán a cabo programas de seguimiento ambiental para este sector en todas aquellas actividades identificadas por su potencial impacto significativo en el medio ambiente, durante las operaciones normales y en condiciones alteradas. Las actividades de seguimiento ambiental se basarán en indicadores directos e indirectos de emisiones, efluentes y uso de recursos aplicables al proyecto concreto.

La frecuencia del seguimiento debería permitir obtener datos representativos sobre los parámetros objeto del seguimiento. El seguimiento deberá recaer en individuos capacitados, quienes deberán aplicar los procedimientos de seguimiento y registro y utilizar un equipo adecuadamente calibrado y mantenido. Los datos de seguimiento se analizarán y revisarán con regularidad, y se compararán con las normas vigentes para así adoptar las medidas correctivas necesarias. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen orientaciones adicionales sobre los métodos de muestreo y análisis de emisiones y efluentes.

## 2.2 Higiene y seguridad en el trabajo

### Guía sobre higiene y seguridad en el trabajo

Para evaluar el desempeño en materia de higiene y seguridad en el trabajo deben utilizarse las guías sobre la materia que se publican en el ámbito internacional, entre ellas: guías sobre la concentración máxima admisible de exposición profesional (TLV®) y los índices biológicos de exposición (BEIs®) publicados por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)<sup>23</sup>, la Guía de bolsillo sobre riesgos químicos publicada por el Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo de los Estados Unidos (NIOSH)<sup>24</sup>, los límites permisibles de exposición publicados por la Administración de Seguridad e Higiene en el Trabajo de los Estados Unidos (OSHA)<sup>25</sup>, los valores límite indicativos de exposición profesional publicados por los Estados miembros de la Unión Europea<sup>26</sup> u otras fuentes similares.

### Tasas de accidentes y letalidad

Deben adoptarse medidas para reducir a cero el número de accidentes entre los trabajadores del proyecto (ya sean empleados directos o personal subcontratado), especialmente los accidentes que pueden causar la pérdida de horas de trabajo, diversos niveles de discapacidad e incluso la muerte. Como punto de referencia para evaluar las tasas del proyecto puede utilizarse el desempeño de instalaciones en este sector en países desarrollados, que se obtiene consultando las fuentes publicadas (por ejemplo, a través de la Oficina de Estadísticas Laborales de los Estados Unidos y el Comité Ejecutivo de Salud y Seguridad del Reino Unido)<sup>27</sup>.

<sup>23</sup> Disponibles en: <http://www.acgih.org/TLV/> y <http://www.acgih.org/store/>.

<sup>24</sup> Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/>.

<sup>25</sup> Disponibles en: [http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_table=STANDARDS&p\\_id=9992](http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992).

<sup>26</sup> Disponibles en: [http://europe.osha.eu.int/good\\_practice/risks/ds/oel/](http://europe.osha.eu.int/good_practice/risks/ds/oel/).

<sup>27</sup> Disponibles en: <http://www.bls.gov/iif/> y <http://www.hse.gov.uk/statistics/index.htm>.

**Cuadro 2. Niveles de efluentes para la fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología**

Contaminante	Unidades	Valor indicativo	
pH	S.U.	6-9	
DBO <sub>5</sub>	Mg/L	30	
DQO	mg/L	150	
SST	mg/L	10	
Aceite y grasa	mg/L	10	
AOX	mg/L	1	
Fenol	mg/L	0,5	
Arsénico	mg/L	0,1	
Cadmio	mg/L	0,1	
Cromo (hexavalente)	mg/L	0,1	
Mercurio	mg/L	0,01	
Ingrediente activo (cada uno)	mg/L	0,05	
Amoniaco	mg/L	30	
Nitrógeno total	mg/L	10	
Fósforo total	mg/L	2	
Cetonas (cada uno) <sup>(1)</sup>	mg/L	0,2	
Acetonitrilo	mg/L	10,2	
Acetatos (cada uno) <sup>(2)</sup>	mg/L	0,5	
Benceno	mg/L	0,02	
Clorobenceno	mg/L	0,06	
Cloroformo	mg/L	0,013	
o-Diclorobenceno	mg/L	0,06	
1,2-Dicloroetano	mg/L	0,1	
Aminas (cada una) <sup>(3)</sup>	mg/L	102	
Dimetil sulfóxido	mg/L	37,5	
Metanol / etanol (cada uno)	mg/L	4,1	
n-Heptano	mg/L	0,02	
n-Hexano	mg/L	0,02	
Isobutiraldehído	mg/L	0,5	
Isopropanol	mg/L	1,6	
Éter de isopropilo	mg/L	2,6	
Metilcelosolve	mg/L	40,6	
Cloruro de metileno	mg/L	0,3	
Tetrahidrofurano	mg/L	2,6	
Tolueno	mg/L	0,02	
Xilenos	mg/L	0,01	
Ensayos biológicos	Toxicidad para peces	T.U. <sup>(4)</sup>	2
	Toxicidad para dafnias		8
	Toxicidad para algas		16
	Toxicidad para bacterias		8

**Notas:**

1. Incluyendo acetona, Metilisobutilcetona (MIBK).

2. n-acetato de pentilo, n-acetato de butilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, formiato metílico.

3. Incluyendo dietilamina y trietilamina.

4. TU = 100 / sin efecto índice de dilución (%) del agua residual. La "tasa no efecto dilución" se supervisará mediante pruebas estándar de toxicidad (por ejemplo normas para pruebas de toxicidad aguda de CEN, ISO o OCDE).

## **Seguimiento de la higiene y la seguridad en el trabajo**

Es preciso realizar un seguimiento de los riesgos que pueden correr los trabajadores en el entorno laboral del proyecto concreto. Las actividades de seguimiento deben ser diseñadas y realizadas por profesionales acreditados<sup>28</sup> como parte de un programa de seguimiento de la higiene y la seguridad en el trabajo. En las instalaciones, además, debe llevarse un registro de los accidentes y enfermedades laborales, así como de los sucesos y accidentes peligrosos. Las **Guías generales sobre medio ambiente, salud y seguridad** contienen orientaciones adicionales sobre los programas de seguimiento de la higiene y la seguridad en el trabajo.

---

<sup>28</sup> Los profesionales acreditados pueden incluir a higienistas industriales certificados, higienistas ocupacionales diplomados o profesionales de la seguridad certificados o su equivalente.

### 3.0 Referencias y fuentes adicionales

Agencia de Protección Ambiental (US EPA). 1997. Oficina de Cumplimiento, Sector Notebook Project. Profile of the Pharmaceutical Manufacturing Industry. EPA/310-R-97-005. Washington, DC: US EPA. Disponible en: <http://www.epa.gov/compliance/resources/publications/assistance/sectors/notebooks/pharmapt1.pdf>

Agencia de Protección Ambiental (US EPA). 1998. Effluent Guidelines. Pharmaceuticals Manufacturing. Technical Development Document for Final Effluent Limitations Guidelines and Standards for the Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Disponible en: <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/techdev.html>

Agencia de Protección Ambiental (US EPA). 2006. Office of Water, Engineering and Analysis Division. Permit Guidance Document: Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category (40 CFR Part 439). EPA 821-F-05-006. Washington, DC: US EPA. Disponible en: <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/guidance/pharmaceuticals-cover.pdf>

Agencia de Protección Ambiental (US EPA). Title 40: Protection of Environment. Part 63: National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Source Categories. Subpart GGG—National Emission Standards for Pharmaceuticals Production. Washington, DC: US EPA. Disponible en: <http://www.epa.gov/epacr40/chapt-1.info/>

Agencia de Protección Ambiental (US EPA). Title 40: Protection of Environment. Part 439—Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Disponible en: <http://www.epa.gov/epacr40/chapt-1.info/>

Agencia de Protección Ambiental de Irlanda. 2006. Draft BAT Guidance Note on Best Available Techniques for the Manufacture of Pesticides, Pharmaceutical and Veterinary Products. 8 de septiembre de 2006. Dublin: EPA.

Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International. <http://www.aaalac.org/>

Biotechnology Industry Organization (BIO). 2007. Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting. Washington, DC: BIO. Disponible en: <http://www.bio.org/>

BIO. Statement of Principles. Disponible en: <http://www.bio.org/bioethics/background/principles.asp>

Comisión Europea. 2006. Prevención y control integrados de la contaminación (IPPC). Documento de referencia de las mejores técnicas disponibles (BREF) para la fabricación de productos químicos orgánicos finos. Sevilla, España. Sevilla: EIPPCB. Disponible en: <http://eippcb.jrc.es/pages/FActivities.htm>

Comisión Europea. 2003. Directiva 2003/94/CE de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. Bruselas: Comisión Europea. Disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/home1.htm>

Comisión Europea. 1999. Directiva del Consejo 1999/13/CE de 11 de marzo de 1999 relativa a la limitación de las emisiones de compuestos orgánicos volátiles debidas al uso de disolventes orgánicos en determinadas actividades e instalaciones. Bruselas: Comisión Europea. Disponible en: <http://europa.eu/scadplus/leg/es/s15004.htm>

Comisión Europea. 1986. Directiva del Consejo 86/609/CEE de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Bruselas: Comisión Europea. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31986L0609:ES:HTML>

Comisión de París (PARCOM). 1992. Recommendation 92/5 Concerning Best Available Technology in the Pharmaceutical Manufacturing Industry. Paris: PARCOM. Disponible en: <http://www.ospar.org>

Consejo de Europa. 1997. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina: Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina. CETS n° 164, 4 de abril de 1997, Oviedo, España. Disponible en: <http://conventions.coe.int/>

Environment Australia. 1998. Emission Estimation Technique Manual for Medicinal and Pharmaceutical Product Manufacturing. National Pollutant Inventory. Canberra: Environment Australia. Disponible en: <http://www.npi.gov.au/>

European Medical Evaluation Agency (EMA). Good Managing Practices (GMPs). Disponible en: <http://www.emea.eu.int>

European Association for Bioindustries (EuropaBio). 2006. Principles for Accessing Genetic Resources. May 2006. Disponible en: <http://www.europabio.org/>

Ministerio Federal Alemán para el Medio Ambiente, la Conservación de la Naturaleza y la Seguridad Nuclear (BMU). 2002. First General Administrative Regulation Pertaining to the Federal Emission Control Act (Technical Instructions on Air Quality Control – TA Luft). Bonn: BMU. Disponible en: [http://www.bmu.de/english/air\\_pollution\\_control/ta\\_luft/doc/36958.php](http://www.bmu.de/english/air_pollution_control/ta_luft/doc/36958.php)

Ministerio Federal Alemán para el Medio Ambiente, la Conservación de la Naturaleza y la Seguridad Nuclear (BMU). 2004. Waste Water Ordinance – AbwV. Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters. (Promulgation of the New Version of the Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters of 17. June 2004.) Berlín: BMU. Disponible en: [http://www.bmu.de/english/water\\_management/downloads/doc/3381.php](http://www.bmu.de/english/water_management/downloads/doc/3381.php)

Comisión de Helsinki (Helcom). 1995. Recomendación 16/5. Requirements for Discharging of Waste Water from the Chemical Industry. Helsinki: Helcom. Disponible en: [http://www.helcom.fi/Recommendations/en\\_GB/rec16\\_5/](http://www.helcom.fi/Recommendations/en_GB/rec16_5/)

Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC: ILAR. Disponible en: [http://dels.nas.edu/ilar\\_n/ilarhome/guide.shtml](http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/guide.shtml)

Liberman, D.F., R. Fink y F. Schaefer. 1999. Biosafety and Biotechnology. P.300-308 in Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2nd ed. Demain A.L. and J.E. Davies, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM) Press.

Mackie, J., A. Taylor, D. Finegold, A. Daar, P. Singer, eds. Lessons on Ethical Decision Making from the Bioscience Industry. PLOS Medicine, Volume 3, Issue 5, May 2006. Disponible en: <http://medicine.plosjournals.org>

Organización Internacional del Trabajo (OIT). Biblioteca de trabajo seguro. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. 4ª ed. Industria de la biotecnología. Lee, S.B. y L. B. Wolfe, eds. Disponible en: <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

Organización Internacional del Trabajo (ILO). Biblioteca de trabajo seguro. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. 4ª ed. Industria de la biotecnología. 4ª ed. Industria de la biotecnología. Industria farmacéutica. Taith, K.D., ed. Disponible en: <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2004. Manual de bioseguridad en el laboratorio. 3ª ed. Ginebra: OMS. Disponible en: [http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/CDS\\_CSR\\_LYO\\_2004\\_11SP.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/CDS_CSR_LYO_2004_11SP.pdf)

Organización de las Naciones Unidas (ONU). 1992. Convención multilateral sobre la diversidad biológica (con anexos). Firmada en Rio de Janeiro el 5 de junio de 1992. Nueva York: Naciones Unidas. Disponible en: <http://untreaty.un.org>

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). 2003. Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos. Octubre de 2003. París: UNESCO. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001361/136112so.pdf>

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). 2005. Declaración universal sobre bioética y derechos humanos. Octubre de 2005. París: UNESCO. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180S.pdf>

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). 1999. Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos. Noviembre de 1999. París: UNESCO. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990so.pdf>

PNUMA. 1995. International Technical Guidelines for Safety in Biotechnology. Anexo 5. Disponible en: <http://www.unep.org/>

República de Italia (Repubblica Italiana). Decreto Legislativo. 2006. Norme in Materia Ambientale. Decreto de 3 de abril de 2006, n° 152. Roma: República de Italia.

Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CBD). 2004. Directrices de Akwé: Kon aplicables a la realización de evaluaciones culturales, ambientales y sociales. Montreal, Quebec: Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica. Disponible en: <http://www.biodiv.org/doc/publications/akwe-brochure-en.pdf>

Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CBD). 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montreal, Quebec: Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica. Disponible en: <http://www.biodiv.org/default.shtml>

Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CBD). 2002. Directrices de Bonn sobre Acceso a los Recursos Genéticos y Participación Justa y Equitativa en los Beneficios Provenientes de su Utilización. Montreal, Quebec: Secretariado del Convenio sobre la Diversidad Biológica. Disponible en: <http://www.cbd.int/doc/publications/cbd-bonn-qdls-es.pdf>

United Kingdom (UK) Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA). 2004. Secretary of State's Guidance for Formulation and Finishing of Pharmaceutical Products. Process Guidance Note 6/43. London: DEFRA. Disponible en: <http://www.defra.gov.uk/environment/airquality/lapc/pgnotes/>

Comisión para Europa de las Naciones Unidas (UNECE). 2004. Recomendaciones relativas al transporte de mercancía peligrosas. 13ª edición revisada. Ginebra: UNECE. Disponible en: [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files\\_sp.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files_sp.html)

United States (US) Department of Agriculture. National Agricultural Library <http://awic.nal.usda.gov>.

US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug and Evaluation Research. <http://www.fda.gov/>

US National Bioethics Advisory Commission. <http://www.bioethics.gov/>

United States Pharmacopeia (USP). United States Pharmacopeial Convention. Chapter 1116. Disponible en: <http://www.usp.org/>

US National Institutes of Health (NIH). 2002. Department of Health and Human Services. Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines). Disponible en: [http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines\\_02/NIH\\_Guidelines\\_Apr\\_02.htm](http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines_02/NIH_Guidelines_Apr_02.htm)

## Anexo A: Descripción general de las actividades de la industria

La fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología consiste principalmente en dos líneas de producción:

- La fabricación o producción primaria de sustancias a granel (producción de ingredientes activos farmacéuticos). Los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de moléculas pequeñas son moléculas o sales orgánicas de moléculas que han sido sintetizadas o extraídas de fuentes naturales para producir productos medicinales.
- La fabricación primaria de biotecnología puede implicar el uso de distintas tecnologías que aprovechan la maquinaria natural de ciertas líneas celulares y organismos potencialmente multicelulares para producir moléculas biológicas complejas incorporadas a los productos medicinales.
- La fabricación secundaria (formulación, mezclado, preparación de compuestos, envasado), durante la cual los ingredientes activos se tratan y modifican para obtener productos finales. Los productos pueden ser sólidos (por ejemplo comprimidos, recubiertos o no, y cápsulas), líquidos (por ejemplo soluciones, emulsiones, inyectables), cremas y ungüentos o aerosoles.

La fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología se realizará de acuerdo con los procedimientos vigentes de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que permitan garantizar la calidad del producto y las condiciones seguras en el entorno laboral, así como la prevención de impactos en el medio ambiente<sup>29</sup>.

<sup>29</sup> Las instalaciones operan en general de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes (BPF) o son aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) (Administración de Alimentos y Fármacos) de Estados Unidos y otras autoridades médicas competentes. Ver, por ejemplo, la Directiva de la Comisión Europea 2003/94/CE de 8 de octubre de 2003.

Los procedimientos de BPF determinarán las características de las zonas de producción en cuanto a la presencia de partículas y organismos microbianos. Las zonas se clasificarán en base a requisitos ambientales y cada operación se ajustará al nivel requerido de limpieza para evitar cualquier riesgo de contaminación del producto por parte de partículas y microbios.

La investigación y el desarrollo de productos farmacéuticos incluyen la síntesis química y las actividades in vitro e in vivo de laboratorio, que permiten evaluar la acción farmacodinámica de nuevas entidades químicas. La investigación en biotecnología se concentra principalmente en la identificación, desarrollo y transferencia de tecnologías para la producción a escala de laboratorio de proteínas médicamente recombinantes. Se identificarán los niveles de bioseguridad y seguridad química para cada laboratorio en base a los riesgos relacionados con los agentes biológicos y químicos empleados.

### Fabricación primaria de productos farmacéuticos

La mayor parte de los productos de fabricación primaria son materiales a granel, normalmente sales cristalinas sólidas, ácidos o bases orgánicos que contienen ingredientes farmacéuticos activos (IFA). La producción se obtiene mediante la síntesis química (síntesis química multifásica), la fermentación, las reacciones enzimáticas, la extracción de materiales naturales o la combinación de estos procesos.

La reacción química en particular se obtiene en un reactor (normalmente fabricado con acero inoxidable), la mezcla de reactivos en un mezclador o / y aire comprimido. Los productos de reacción pueden ser líquidos, sólidos o de fase heterogénea. El ingrediente activo se separa de otros materiales mediante la decantación, centrifugado, filtración o cristalización. Durante esta fase se utiliza un disolvente o agua para facilitar la

separación del producto y su purificación con respecto de los subproductos de reacción.

El producto puede purificarse aún más mediante la disolución, extracción o ultrafiltración. A continuación se lleva a cabo una nueva separación para obtener un pan húmedo que puede tratarse del mismo modo (hasta dos o tres veces más) o que se suministra a un homogeneizador y se seca (horno seco, secado mediante pulverización, liofilización). Los productos se muelen y preparan para su envasado. La reacción genera subproductos (disolventes, ingredientes activos traza), que se reciclan o bien se eliminan después del tratamiento.

### Fabricación de biotecnología

La biotecnología puede definirse como la aplicación de sistemas biológicos a procesos técnicos e industriales. La biotecnología tradicional es el resultado de la hibridación clásica (es decir, el apareamiento o cruce de varios organismos para crear nuevos organismos empleados en la aplicación industrial, incluida la industria alimentaria y farmacéutica y el tratamiento de aguas residuales). La biotecnología moderna combina los principios de las ciencias químicas y biológicas (biología molecular y celular, genética e inmunología) con disciplinas tecnológicas para producir bienes y servicios. Emplea enzimas para cortar y pegar información genética, ADN, de un organismo a otro fuera de las células vivas. A continuación, el compuesto de ADN se reintroduce en las células huésped para determinar si el rasgo deseado llega a expresarse. La célula resultante se denomina clon modificado, recombinante u organismo genéticamente manipulado (OGM)<sup>30</sup>. En general, las técnicas de ingeniería genética se utilizan por tanto para establecer líneas celulares que luego se utilizan en procesos de fermentación para producir moléculas biológicamente activas a escala industrial.

<sup>30</sup> Organización Internacional del Trabajo (OIT). Biblioteca de trabajo seguro. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Cuarta edición. Industria de la biotecnología.

La industria de la biotecnología puede dividirse en cuatro sectores industriales principales:

- Productos farmacéuticos biomédicos, productos dispositivos biológicos y médicos
- Alimentos agrícolas, animales transgénicos, plantas resistentes a las enfermedades y a las plagas
- Productos industriales mejorados genéticamente (por ejemplo, enzimas detergentes)
- Tratamiento de aguas residuales y descontaminación de residuos industriales

En el sector de la biomedicina, las células u organismos modificados se cultivan en bioreactores de monocultivo. Durante el cultivo de células de mamífero, las células segregan el producto de proteína en el entorno de nutrientes circundante, pudiendo utilizarse métodos de separación química (por ejemplo la cromatografía de tamaño o afinidad, la electroforesis) para captar y purificar el producto.

La fermentación usando los organismos huésped de la *Escherichia coli* producen el producto deseado dentro de la membrana celular. A continuación, las células se rompen físicamente para extraer el producto. Pueden añadirse antibióticos a los elementos de producción para mejorar la misma o mantener una presión selectiva sobre elementos genéticos de producción de otro modo inestables (plásmidos). La penetración de los depósitos del bioreactor es necesaria para proporcionar nutrientes y oxígeno, para descargar el dióxido de carbono y llevar a cabo el seguimiento y el control del sistema. El sellado y la filtración (0,2 micrones) son necesarios para cada penetración si quiere evitarse la contaminación del cultivo. La filtración de los gases de escape también es necesaria para proteger el entorno de trabajo y el entorno exterior de los aerosoles generados durante el cultivo o la fermentación. Dependiendo del posible bioriesgo del sistema, la inactivación biológica de los efluentes líquidos (normalmente

por medio de calor, vapor o métodos químicos) será una práctica habitual.

En la biotecnología aplicada a las plantas, los métodos empleados para transferir el ADN en las células de las plantas con paredes celulares de celulosa dura suelen distinguirse de aquéllas empleadas para las líneas celulares de bacterias y mamíferos empleadas en el sector de la biomedicina. Los dos métodos principales empleados para introducir ADN modificado en las células de las plantas son:

- La inyección de ADN en la célula en cuestión con una pistola genética
- El uso de un virus modificado de *Agrobacterium tumefaciens*, que resulta inocuo y no produce tumores en las plantas, para introducir genes cassettes en el material genético de la célula.

Después de la transformación por cualquiera de los dos métodos, las células de las plantas se diluyen, recubren y cultivan en elementos selectivos de tejido de cultivo durante un período relativamente largo de tiempo (comparado con los índices de crecimiento bacteriano) en incubadoras. Las plantas regeneradas a partir del tejido tratado se transplantan al suelo en cámaras de crecimiento confinadas para su posterior desarrollo. A continuación se examina la expresión de los rasgos deseados y se cultivan en invernadero durante varias generaciones.

Otros procesos empleados en la fabricación de biotecnología incluyen la concentración y la purificación (mediante filtración u otros métodos). Las fases finales de producción pueden incluir el secado del pan, la molienda del producto seco y el envasado.

### Fabricación secundaria

El objetivo de la fabricación secundaria es transformar productos activos preparados en medicamentos listos para

administrarse al público. Durante esta fase no se modifican los IFA, que se unen sin embargo a los materiales inertes (excipientes), lo que determina las propiedades físicas finales de los productos farmacéuticos.

Los materiales activos se diluyen o se incorporan a distintos tipos de excipientes (por ejemplo lactosa, almidón, azúcar, productos de celulosa, talco, entre otros) y luego se estabilizan en distintos formatos farmacéuticos (por ejemplo sólidos, polvos, líquidos, cremas y ungüentos, aerosoles).

La **formulación** es la fase de producción que define la receta de todos los componentes de fabricación (ingredientes activos, ingredientes no activos y materiales de envasado).

La **dosificación** se realiza en áreas controladas con sistemas de HVAC y adoptando precauciones para evitar la contaminación cruzada y las pérdidas de material. Los materiales pesados se transfieren a otras salas en contenedores cerrados para garantizar la plena segregación de los productos.

Durante la fabricación de sólidos, se lleva a cabo la **preparación de compuestos** para mezclar los ingredientes activos con excipientes en una o dos fases, dependiendo de la presencia de la granulación intermedia.

El mezclado se realiza usando distintos aparatos, lo que implica normalmente la utilización de botes giratorios.

La **granulación** se realiza para conseguir la agregación de materiales en polvo (por ejemplo la granulación húmeda o seca). La granulación húmeda requiere el uso de agua o de una solución de disolvente. Durante la granulación húmeda, se requiere una fase de secado llevada a cabo utilizando aire caliente. El aire de salida, que contiene trazas de polvo, se filtra antes de emitirse a la atmósfera y, en caso de usarse

disolvente, se instalan sistemas de recuperación / absorción de disolventes antes de la filtración.

El **envasado de productos sólidos** se realiza ya sea en sobres monodosis o en comprimidos, producidas por una máquina de prensado. Los comprimidos se envasan tal y como llegan al final del prensado o se recubren.

El **recubrimiento** de comprimidos aporta una mayor estabilidad física – química y mecánica del producto y facilita además el envasado final. La solución acuosa o disolvente se pulveriza sobre el producto a la vez que éste gira lentamente. En caso de emplearse soluciones disolventes, será necesario contar con un entorno a prueba de explosiones. La fabricación de cápsulas sigue el mismo proceso que la de los comprimidos para obtener la mezcla final de producto, que se inserta a continuación en cápsulas de gelatina duras y blandas.

La **fabricación de productos líquidos** puede dividirse en dos categorías: productos estériles (inyectables y colirios) y no estériles (jarabes y gotas). La fabricación de productos no estériles implica la disolución de ingredientes y la inserción en contenedores de alto o bajo volumen (por ejemplo cristal, plástico, metal, etc.).

La fabricación de productos inyectables requiere condiciones estériles. La dosificación y la preparación de la solución se realizan en áreas controladas. El principio activo se diluye normalmente en WFI (agua para inyección) que ha sido sometida a distintas fases de purificación hasta la destilación final o el tratamiento de ósmosis inversa.

Los **materiales de envasado para las soluciones líquidas** son de vidrio o plástico. En caso de emplear plástico (polietileno y polipropileno), el equipo de llenado será simple y compacto. Las ampollas o botellas de plástico se forman previamente a partir de gránulos y se forjan inmediatamente después del

llenado. En caso de utilizar contenedores de cristal (normalmente ampollas o viales abiertos), se lavarán, esterilizarán y despirogenizarán previamente.

Las operaciones de llenado y forjado se realizan con flujo laminar. Para la forja se utiliza un combustible puro (gas natural o propano líquido) para evitar la contaminación. El vidrio restante después de la forja puede contaminarse, y por lo general se recoge, lava y filtra para luego descargarse como vidrio limpio. Se realiza un tratamiento similar en caso de emplear materiales de plástico.

El uso de tecnología de aislador es necesario para minimizar la intervención humana en las áreas de procesamiento y reducir el riesgo de contaminación microbiológica de los productos fabricados de forma aséptica. Los aisladores se diseñan como sistemas plenamente sellados con un mecanismo de esterilización incorporado. La clasificación del aire requerida para ajustarse a los parámetros ambientales aéreos dependerá del diseño del aislador y de su aplicación. La sala limpia / aislador se controlará y deberá cumplir los requisitos internacionales para el procesamiento aséptico la fabricación de productos medicinales estériles<sup>31</sup>.

Como alternativa al uso de contenedores primarios de cristal, puede emplearse la tecnología de soplado /llenado / sellado para envasar productos líquidos asépticos. La tecnología implica tres fases principales, incluyendo la formación de contenedores de plástico a partir de un granulado termoplástico, el llenado de líquido y el sellado final.

Antes de proceder al envasado final, el producto puede someterse a un tratamiento a alta temperatura (más de 121°C)

<sup>31</sup> Para los requisitos de entorno aéreo para la producción de medicamentos estériles y salas limpias, ver la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (Administración de Alimentos y Fármacos), el Center for Drug and Evaluation Research, la Pharmacopeia Convention de Estados Unidos (USP), Capítulo 1116, y la Directiva de la Comisión Europea 2003/94/CE de 8 de octubre de 2003, Anexo 1.

por medio de un autoclave para su esterilización, siempre que los productos activos no sufran daños a causa de la exposición a altas temperaturas.

**Fabricación de cremas y ungüentos:** una vez completadas la dosificación y preparación de los principios activos y los excipientes, el proceso de fabricación consiste en la fusión de la masa sólida y en la adición de agentes surfactantes y agua o aceite. La fase final de producción antes del envasado se lleva a cabo con un emulsificador.

Los **aerosoles** se obtienen mezclando un producto líquido con un gas inerte en contenedores presurizados de metal, plástico o vidrio.

### **Instalaciones auxiliares asociadas**

#### *Suministro y tratamiento del agua*

Normalmente, el agua es necesaria tanto para el proceso (por ejemplo, la dilución) como para otros usos, entre ellos el agua de refrigeración, el agua desionizada, el agua de limpieza de equipos y conductos, etc. El agua para inyección (WFI) se emplea para fabricar productos inyectables y en cualquier proceso que precise de condiciones estériles. La pureza del agua se obtiene mediante la destilación de agua desionizada o la doble ósmosis inversa. El tanque de almacenamiento se protege con nitrógeno puro o aire. Los conductos y los tanques de almacenamiento se mantienen a temperaturas superiores a los 80°C y el agua se recicla continuamente para evitar la contaminación.

#### *Sistema HVAC (calefacción, ventilación y aire acondicionado)*

Las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología no pueden operarse sin un sistema adecuado de HVAC que estará diseñado de acuerdo con los protocolos de BPF. Los sistemas de HVAC se diseñarán para satisfacer las necesidades de protección del producto, higiene y seguridad en

el trabajo y protección ambiental. Los sistemas de aire acondicionado se diseñarán para incluir la filtración del aire.

#### *Tratamiento de aguas residuales*

Las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos y biotecnología suelen contar con una unidad dedicada de tratamiento de aguas residuales encargada de tratar los residuos líquidos generados en los distintos procesos de producción.